



Studies on Factor VIII-mimetic Function of Anti-factor IXa/Factor X Bispecific Antibody

著者	MUTO Atsushi
発行年	2017
その他のタイトル	抗Factor IXa/Factor X二重特異性抗体のFactor VIII機能代替作用に関する研究
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第8127号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00147565

氏名	武藤 厚		
学位の種類	博 士（生物科学）		
学位記番号	博 甲 第 8127 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on Factor VIII-mimetic Function of Anti-factor IXa/Factor X Bispecific Antibody (抗Factor IXa/Factor X二重特異性抗体のFactor VIII機能代替作用に関する研究)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治
副査	筑波大学教授	博士（医学）	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	丹羽 隆介

論 文 の 要 旨

血友病 A は血液凝固第 VIII 因子の先天的な欠損または機能不全に起因する出血性疾患である。血友病 A では幼少期から様々な出血症状を繰り返すが、中でも関節内出血の反復は、滑膜炎や軟骨・骨変性破壊を誘発し、不可逆的な血友病性関節症へと進行し、患者の QOL を著しく低下させる。血友病 A の治療法としては FVIII 補充療法が一般的であるが、FVIII を投与された重症血友病 A 患者の多くに中和抗体が発生し、その後の FVIII 補充療法が難しくなるという問題がある。また、FVIII 補充療法により出血を予防するためには週 3 回の継続的な静脈内投与が必要であるため、患者に対する負担も大きい。本論文は、血液凝固第 IX 因子と第 X 因子の両者に結合するヒト型化二重特異性モノクローナル抗体 ACE910 を創製し、血友病 A 短期動物モデルと血友病 A 長期動物モデルにおける出血抑制効果を検討することにより、FVIII 機能を代替する抗 FIXa/FX 二重特異性抗体の生理作用を明らかにすることを目的としている。

まず、FVIII 欠乏ヒト血漿及び FVIII 機能中和カニクイザル血漿へ ACE910 を添加することにより、ACE910 投与濃度に依存した血漿凝固時間の短縮とトロンビン生成の増加が認められた。また、FVIII インヒビターを保有する FVIII 欠乏ヒト血漿において、ACE910 が血漿凝固を促進した。さらに、抗 FVIII 中和マウスモノクローナル抗体を用いて後天的血友病 A 短期出血モデルを作製し、ACE910 の in vivo 止血作用を解析した。その結果、人為的出血後に ACE910 を単回静脈内投与することにより、出血症状が有意に低下した。

次に、正常カニクイザルを用いて ACE910 の薬物動態を評価したところ、血中半減期は 3 週間以上あることから、週 1 回の反復皮下投与により有効な止血効果が期待できると推定された。そこで、マウス-サルキメラ型の抗 FVIII 中和モノクローナル抗体を用いて関節内自然出血の評価可能なカニクイザル血友病 A 長期モデルを構築し、ACE910 による出血傾向抑制（予防）効果を検証した。その結果、ACE910 を週 1 回反復皮下投与により、自然出血症状が有意に低下し、跛行及び剖検時関節内出血は全く観察されなかった。

以上の結果より、ACE910 は FVIII インヒビター存在下でも FVIII 機能代替作用を発揮して血漿凝固を促進すること、また血友病 A の on-demand 止血治療へ適応可能な FVIII 機能代替活性を有することが明らかになった。さらに、ACE910 は優れた薬物動態特性を示すことから、既存の FVIII 定期補充療法に比べて投与の負担を軽減する定期投与療法の実現が可能であることが明らかになった。さらに、ACE910 は新規に確立したカ

ニクイザル血友病 A 長期モデルにおいて、週 1 回反復皮下投与により関節内出血を含む自然出血を有意に抑制することを明らかにした。これらの事実から、著者は、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体が、抗体とは分子構造が全く異なるにも関わらず、FVIII の機能を代替することが可能であるという新たな生物学的特性を明らかにすることができた。さらに、著者は、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体が臨床における定期投与の負担を軽減し、現状の血友病 A 標準療法における課題を克服する有用な治療薬になりうる可能性があることを明らかにした。

本論文は、新規に抗 FIXa/FX 二重特異性モノクローナル抗体(ACE910)を創製し、1) カニクイザル後天的血友病 A 短期出血モデルにおける ACE910 の止血効果と血中薬物動態特性を明らかにし、さらに (2) 関節内出血を発症するカニクイザル血友病 A 長期モデルにおける自然出血に対する ACE910 の出血傾向抑制効果と作用機序を解明したものである。本論文により、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体が、抗体とは分子構造が全く異なる FVIII の生理機能を代替することが可能であるという生物学的特性を明らかにすることができた。この発見は、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体を用いることにより、血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する血友病 A 治療薬の開発が可能であることを明らかにしたものである。本論文の結果に基づき、現在、健康成人及び血友病 A 患者を対象として ACE910 の薬物動態、有効性、及び安全性を検討するための第 I 相臨床試験が実施されており、良好な結果が得られつつある。本論文により、抗 FIXa/FX 二重特異性抗体が血液凝固第 VIII 因子の機能を代替する作用をもつことが明らかになり、また臨床においても安全でより治療効果の高い血友病 A 治療薬の開発が可能になった。

審 査 の 要 旨

本論文は、血友病 A の治療薬として、新たにヒト型化二重特異性抗体を創製し、(1) 血友病 A 短期動物モデルにおける ACE910 の止血効果と血中薬物動態特性を明らかにし、さらに (2) 血友病 A 長期動物モデルにおける関節内自然出血に対する ACE910 の止血効果とその作用機序を解明した。本論文は、血液凝固第 VIII 因子機能を代替する抗体医薬の新規作用と作用機序を生物学的視点から明らかにしたもので、抗体医薬の有用性を実証し、基礎から臨床応用に至る広範な科学の発展に貢献したものである。本論文は、生理的機能蛋白質の代替という抗体医薬の新たな可能性への道を開き、新規治療法の開発を可能にしたものであり、その功績は極めて大きい。

平成 29 年 1 月 31 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。